



## Preeklampsili Gebelerde Serum Dinamik Tiyol-Disülfid Dengesinin Değerlendirilmesi ve TNF- $\alpha$ ve Düşük Doğum Ağırlığı ile İlişkisi

Zeynep Akaslan<sup>1</sup>, Oğuzhan Özcan<sup>1</sup>, İlay Gözükara<sup>2</sup>, Abdullah Arpacı<sup>1</sup>

1 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

2 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Obstetrik ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Geliş: 28.04.2023; Revizyon: 07.12.2023; Kabul Tarihi: 15.12.2023

### Öz

**Amaç:** Preeklampsi gebeliğin 20. Haftasından sonra ortaya çıkan ve hipertansiyon ile karakterize bir gebelik komplikasyonudur. Hastalığın patogeneğinde uterovasküler yetmezliğe bağlı gelişen doku iskemisi ve buna ortaya çıkan oksidatif stres rol oynar. Vücutta oksidatif dengenin korunmasında dinamik tiyol-disülfid dengesi önemli bir rol oynar. Bu çalışmada preeklampsili gebelerde serum dinamik tiyol-disülfid dengesi ve TNF- $\alpha$  ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Preeklampsi tanısı almış 30 gebe ile yaş ve cinsiyet olarak eşitlenmiş 30 sağlıklı gebe kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm gebelerden 2.veya 3. Trimesterlerde sabah açlık kanları toplandı. Tüm örnekler 1500 x g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri porsiyonlara ayrıldı ve -80 °C'de saklandı. Serum total tiyol ile native tiyol düzeyler kolorimetrik yöntemle otoanalizörde ölçüldü ve disülfid değerleri "disülfid miktarı= (Total Tiyol - Native Tiyol)/2" formülü ile hesaplandı. Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ise ELISA yöntem ile ölçüldü.

**Bulgular:** Preeklampsili gebelerde sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,001$ ) ve doğum ağırlıkları (sırasıyla,  $r=-0.766$ ,  $r=-0.705$ ,  $p=0.000$ ) ile anlamlı derecede negatif yönde körele idi.

Preeklampsi grubunda total ve native tiyol düzeyler anlamlı derecede düşük iken, hesaplanan disülfid değerleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Native tiyol ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında anlamlı pozitif orta derecede korelasyon, (sırasıyla,  $r=0.536$ ,  $r=0.497$ ,  $p=0.000$ ) mevcuttu. Hesaplanan disülfid değerleri ile TNF- $\alpha$  arasında pozitif yönde ( $r=0.575$ ,  $p=0.000$ ), gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında zayıf ama negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla,  $r=-0.350$ ,  $p=0.006$ ,  $r=-0.272$ ,  $p=0.035$ ).

**Sonuç:** Preeklampsili gebelerde sistemik dolaşımında hem total hem de nativ tiyollerin azalması ve hesaplanan disülfid miktarının artması dinamik tiyol-disülfid dengesinin preeklampsi patogeneğinde önemli bir rolü olabileceğini ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir

**Anahtar kelimeler:** Tiyol dengesi, gebelik, preeklampsi, disülfid, TNF- $\alpha$

DOI: 10.5798/dicletip.1412092

**Correspondence / Yazışma Adresi:** Oğuzhan Özcan, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tayfur Sökmen Kampüsü (31060) Alahan-Antakya/Hatay, Türkiye e-mail: drozan29@hotmail.com

## The Evaluation of Impaired Dynamic Thiol/Disulfide Balance in Pregnant Women with Preeclampsia and Its Relationship between Serum TNF-Alpha Levels and Low Birth Weight

### Abstract

**Aim:** Preeclampsia is a pregnancy complication that occurs after the 20th week of gestation and is characterized by hypertension. Tissue ischemia resulting from uterovascular insufficiency and the resulting oxidative stress play a role in the pathogenesis of the disease. The dynamic thiol-disulfide balance plays an important role in maintaining oxidative balance in the body. The aim of this study was to determine the serum dynamic thiol-disulfide balance and its relationship with TNF- $\alpha$  and low birth weight in preeclamptic pregnant women.

**Methods:** Thirty pregnant women diagnosed with preeclampsia and 30 healthy pregnant women as control group were included in the study. Fasting morning blood samples were collected from all pregnant women in the second or third trimester. All samples were centrifuged at 1500 x g for 10 minutes, and the serum samples were divided into portions and stored at -80 °C. Serum total thiol and native thiol levels were measured by colorimetric method on an autoanalyzer, and disulfide values were calculated using the formula "disulfide amount = (total thiol - native thiol)/2". Serum TNF- $\alpha$  levels were measured using the ELISA method.

**Results:** Systolic and diastolic blood pressures were significantly higher in preeclamptic pregnant women compared to the control group ( $p<0.001$ ), and birth weights were significantly negatively correlated ( $r=-0.766$ ,  $r=-0.705$ ,  $p=0.000$ ). In the preeclampsia group, both total and native thiol levels were significantly lower, while the calculated disulfide values and serum TNF- $\alpha$  levels were significantly higher compared to controls ( $p<0.001$ ). There was a significant moderately positive correlation between native thiol and gestational age and birth weight, respectively ( $r=0.536$ ,  $r=0.497$ ,  $p=0.000$ ). There was a positive correlation between calculated disulfide values and TNF- $\alpha$  ( $r=0.575$ ,  $p=0.000$ ), and a weak but significant negative correlation between gestational age and birth weight ( $r=-0.350$ ,  $p=0.006$ ,  $r=-0.272$ ,  $p=0.035$ ).

**Conclusion:** The decrease in both total and native thiols in the systemic circulation and the increase in calculated disulfide levels in preeclamptic pregnant women may have an important role in the pathogenesis of preeclampsia and may be associated with low birth weight.

**Keywords:** Thiol balance, pregnancy, preeclampsia, disulfide, TNF- $\alpha$ .

### GİRİŞ

Preeklampsi maternal hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize bir hastalık olup gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan bir komplikasyon olarak tanımlanmaktadır. Fetal ve maternal morbidite ve mortalitenin ana sebeplerinden olup diğer hipertansif gebelik bozuklukları ile birlikte gebeliğin yaklaşık %2-8'ini etkilemektedir<sup>1</sup>. Preeklampsi patofizyolojisi henüz netlik kazanmamıştır, ancak spiral arterlerin anormal invazyonun yol açtığı vasküler problemler ve buna bağlı ortaya çıkan iskeminin başlıca rol oynadığı düşünülmektedir<sup>2</sup>. İskemiye bağlı doku oksijenasyonunun azalması sonucunda artan reaktif oksijen türleri (ROS), antioksidan mekanizmalarla yeterli düzeyde temizlenemez ve sonuçta preeklampside ortaya çıkan doku hasarından sorumludur<sup>3</sup>. Bozulan oksidatif

dengenin preeklampside görülen değişikliklerden sorumlu olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir<sup>3,4</sup>. ROS'un uyardığı bu hasarı gidermek için plasentada enzim ve antioksidanları içeren biyokimyasal detofikasyon mekanizmaları mevcuttur<sup>5</sup>. Tiyol-disülfid dengesi bu antioksidan mekanizmalardan biridir. Tiyoller, sülfidril grubu organik moleküller olup başlıca albümin, sistein, tioredoksin, glutatyon ve homosistein gibi proteinlerin yapısında bulunurlar<sup>6</sup>. Oksidatif koşullar altında, bu yapılarda bulunan serbest tiyol grupları, disülfür bağları oluşturmak üzere geri dönüşümlü olarak oksitlenir<sup>7</sup>. Böylece serbest Tiyoller (-SH, indirgenmiş durum) ve disülfid yapılar (S-S, oksitlenmiş durum) arasında bir denge oluşur<sup>8</sup>. Bu denge oksidatif stres ile giden kanser<sup>9</sup>, kardiyovasküler hastalık<sup>10</sup>, renal hastalık<sup>11</sup> gibi

birçok hastalıkta bozulur ve oksidatif hasarda önemli rol oynar. Dinamik tiyol dengesindeki bozulmanın detoksifikasyon<sup>12</sup>, apoptozis<sup>5</sup> ve birçok hücre içi sinyalizasyonda<sup>13</sup> kritik rol aldığı gittikçe artan sayıda çalışmada ileri sürülmektedir. Preeklamside tiyol-disülfid dengesini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur, ancak bir çalışmada disülfid düzeyleri azalmış<sup>14</sup> bir başka çalışmada ise erken preeklamsi hastalarında artmış olduğu<sup>15</sup> bulunmuş olup çelişik sonuçlar ileri sürülmüştür.

Bu çalışmada, preeklamsi hastası olan gebelerde serum dinamik tiyol-disülfid dengesinin araştırılması ve inflamatuvar bir belirteç olan TNF-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

Bu bir vaka-kontrol çalışması olup, çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 2019 yılında başvuran ve daha önce hipertansiyon veya renal hastalık öyküsü olmayan, 20. haftadan sonra hipertansiyon (>140/90 mm Hg) saptanmış 30 preeklamsi tanısı alan tekil gebelik vakası ile yaş ve cinsiyet açısından eşitlenmiş 30 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, gebelik haftası, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve doğum ağırlığı gibi demografik verileri hastane bilgi işlem sistemi üzerinden kaydedildi.

### Dışlama kriterleri

Preeklamsi dışında diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, derin anemisi ve inflamatuvar hastalığı bulunan gebeler ile aktif enfeksiyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

### Örneklerin Toplanması ve Ölçülmesi

Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan sabah açlık kanları 10 cc'lik antikoagülsüz biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance) ve

idrар örnekleri de steril olmayan idrар toplama kaplarına alındı ve reflektans spektrofotrik yöntem ile strip reader cihazında ölçüldü (DongJiu China ). Tam kan örnekleri ise EDTA içeren hemogram tüplerine (BD Vacutainer® K2 EDTA) alındı ve 2 saat içinde otomatize tam kan sayım cihazında (BC 6800, Mindray, Çin) çalışılarak sonuçları kaydedildi. Biyokimya tüplerine alınan kan örnekler 1500 x g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılıp biyokimyasal analizler için çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Serum örneklerinde Alb, BUN, Kreatinin düzeyleri ile ALT ve AST aktivite düzeyleri spektrofotometrik yöntem (Siemens Advia 1800, USA) ile serum total tiyol ve native tiyol düzeyleri Erel tarafından geliştirilen kolorimetrik yöntem (Erel O 2014)<sup>6</sup> ile ticari kitler kullanılarak (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak biyokimya otoanalizöründe ölçüldü. Disülfid düzeyleri ise aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

**Disülfid miktarı= (Total Tiyol - Native Tiyol)/2**

Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ise ELISA yöntemi çalışan ticari kitler kullanılarak (DIAsource TNF- $\alpha$ -ELISA Kit, Cat. No.: KAP1751) ELISA okuyucuda ölçüldü (Thermo Scientific/MultiscanGo UV, Finland). Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Analiz aralığı 7-518 pg/ml ve hassasiyet 0,7 pg/ml'dir. Kitler için intra-assay CV< 6,6 % ve inter-assay CV< 4,5 %tir.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Bağımsız iki grup arasında sayısal verilerin karşılaştırılmasında, parametrik dağılan sayısal verilerin karşılaştırılmasında Independent t-testi, non-parametrik değişkenler için ise Mann-whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar

ortalama  $\pm$  standart sapma ( $x \pm SS$ ) ve ortanca, 25. ve 75. çeyreklere ait değerler olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson"s ki-kare testinden yararlanıldı ve bu değerler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisine bakılması için Spearman"s rho testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ve  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

**Tablo I:** Preeklampsi ve kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması

Demografik veriler	Kontrol grubu		Preeklampsi grubu		p
	Ortanca Min - Maks	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca Min - Maks	Ortalama $\pm$ SS	
Gravida	4,00 1,0 - 5,0	3,5 $\pm$ 1,4	2,5 1,0 - 7,0	3,5 $\pm$ 2,2	0,815
Parite	2,0 1,0 - 4,0	2,4 $\pm$ 0,99	1,0 1,0 - 5,0	2,3 $\pm$ 1,6	0,460
Yaşayan	2,0 0,00 - 4,0	2,1 $\pm$ 1,3	1,0 0,00 - 5,0	1,6 $\pm$ 1,8	0,191
Gestasyonel yaş (hafta)	38,0 36,0 - 40,0	38,2 $\pm$ 0,98	32,5 27 - 35	31,6 $\pm$ 2,5	0,000
Abortus	0,00 0,00 - 1,0	0,13 $\pm$ 0,34	0,0 0,0 - 4,0	0,43 $\pm$ 0,93	0,174
Apgar ortanca	0,88 0,75 - 0,89	0,87 $\pm$ 0,26	0,87 0,50 - 0,89	0,81 $\pm$ 0,10	0,000
SistolikTA (mmHg)	105 90 - 125	105,2 $\pm$ 9,3	150 140 - 200	154,7 $\pm$ 17,0	0,000
DistolikTA (mmHg)	70 60 - 80	68,2 $\pm$ 8,14	90 80 - 130	94,3 $\pm$ 11,0	0,000
Doğum ağırlığı (gr)	3030 1920 - 3710	3020 $\pm$ 3472	2005 980 - 2800	1911,7 $\pm$ 545,7	0,000
Yaş (yıl)	33,5 19 - 40	38,2 $\pm$ 5,99	31,5 17 - 42	29,5 $\pm$ 8,1	0,336

Preeklampsi grubundaki normal (n=19) ve sezeryanla (n=11) doğum sayısı ile kontrol grubundaki normal (n=17) ve sezeryanla (N=13) doğum sayıları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.598$ ). Serum albümin düzeyleri preeklampsi grubunda anlamlı derecede düşük ( $p < 0.01$ ), idrar protein değerleri ise preeklampsi grubunda kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.000$ ). WBC açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Serum albümin ve idrar strip

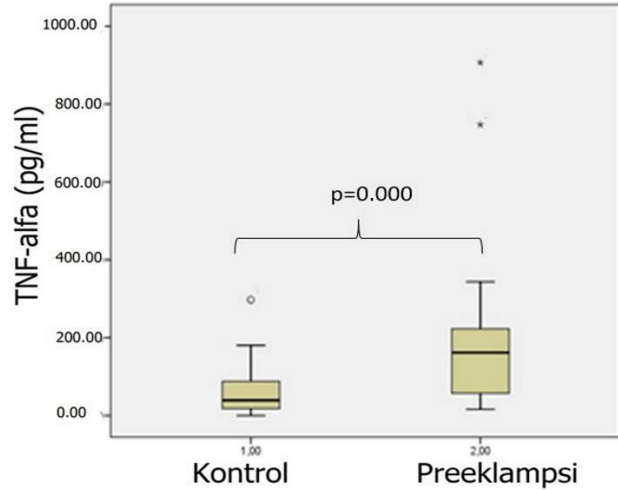
Bireylerin demografik bilgilerinden yaş, gravida, parite ve yaşayan sayıları açısından gruplar arasında anlamlı fark yok iken gestasyonel yaş ve gebelik haftası hasta grupta kontrole göre anlamlı derecede düşüktü (Tablo I). Sistolik kan basıncı ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlıkları arasında anlamlı negatif güçlü korelasyon mevcuttu (sırasıyla,  $r = -0.768$  ve  $r = -0.766$ ,  $p = 0.000$ ). Diyastolik kan basıncı ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlıkları arasında benzer şekilde anlamlı negatif güçlü korelasyon mevcuttu (sırasıyla,  $r = -0.782$  ve  $r = -0.705$ ,  $p = 0.000$ ).

protein düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Serum native tiyol ve total tiyol değerleri hasta grupta anlamlı derecede düşük iken hesaplanan disülfid değerleri anlamlı derecede yüksek olup diğer serum parametreleri Tablo II'de verilmiştir. Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ise hasta grupta anlamlı derecede yüksek saptandı ( $P = 0.000$ ) (Şekil 1).

**Tablo II:** Preeklampsi ve kontrol grubunun dinamik tiyol ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol grubu	Preeklampsi grubu	p
	Ortanca Min - Maks	Ortanca Min - Maks	
Native Tiyol ( $\mu\text{mol/L}$ )	462,9 291,1 - 521,2	346,6 239,4 - 478,3	0,000
Disülfit ( $\mu\text{mol/L}$ )	21,4 6,6 - 53,3	42,4 11,9 - 68,8	0,003
Total Tiyol ( $\mu\text{mol/L}$ )*	492,3 $\pm$ 61,8	427,2 $\pm$ 50,2	0,000
BUN (mg/ml)	7,00 3,9 - 19,0	10,5 5,0 - 26,0	0,004
Kreatinin (mg/ml)	0,5 0,3 - 0,8	0,6 0,34 - 1,40	0,000
ALT (U/l)	17,0 6,0 - 34,0	30,0 10,0 - 538,0	0,000
AST (U/l)	16,5 6,0 - 42,0	19,0 6,0 - 653,0	0,074
Serum albümin (g/L)	4,1 3,8-4,5	3,4 2,9-3,8	<0.01

\* normal dağılıma uyduğu için ortalama  $\pm$  SS değerleri verilmiştir**Şekil 1.** Kontrol ve preeklampsi grupları arasında TNF-alfa düzeylerinin karşılaştırılması

Serum disülfit ile TNF- $\alpha$  arasında orta derecede güçlü pozitif korelasyon saptandı (Tablo III).

**Tablo III:** Preeklampsi ve kontrol grubunun idrar protein parametrelerinin karşılaştırılması

Gruplar	Strip protein düzeyi					p
	Negatif	Eser	1+	2+	3+	
Kontrol	Sayı	28	2	0	0	0
	Yüzde %	93,3	6,7	0,0	0,0	0,0
Preeklampsi	Sayı	2	1	6	12	9
	Yüzde %	6,7	3,3	20,0	40,0	30,0

\*Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir

Native tiyol ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında anlamlı pozitif orta derecede korelasyon var iken sistolik ve diyastolik TA arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ( $p < 0.001$ ) (Tablo IV).

**Tablo IV:** Dinamik tiyol parametreleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

Parametreler	TNF-alfa	Kreatinin	WBC	BUN	ALT	AST
Native Tiyol	$r$ -0.347 $p$ 0.008	-0,334 0,009	-0.138 0.292	-0.230 0.077	-0.474 0.000	-0.308 0.017
Total Tiyol	$r$ -0.108 $p$ 0.423	-0,236 0,069	-0.190 0.145	-0.048 0.718	-0.344 0.007	-0.202 0.121
Disülfit	$r$ 0.575 $p$ 0,000	0,267 0,039	-0.103 0.435	0.372 0.003	0.318 0.013	0.265 0.041

## TARTIŞMA

Bu çalışmada normal ve preeklampsi hastası olan gebelerden alınan kan örneklerinden dinamik tiyol-disülfit dengesi ile inflamasyon ve düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Preeklampsi grubunda gestasyonel yaş ve doğum ağırlıkları anlamlı derecede düşüktü. Serum total ve native tiyol miktarında sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük gözlenmiş olup, hesaplanan disülfit düzeylerinde anlamlı yükseklik saptandı. Hasta grupta disülfit düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon ve gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile negatif yönde zayıf korelasyonlar saptandı.

Gebelikte morbidite ve mortaliteye yol açan en önemli sebeplerden biri preeklampsidir. Bu çalışmada preeklampsi grubunda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (Tablo 1). Bu düşüklük beklendiği gibi sistolik ve diyastolik kan basınçları ile de güçlü negatif korelasyonlar göstermekteydi ( $p=0.000$ ). Birçok epidemiyolojik çalışmada preeklampsinin düşük doğum ağırlığı ve düşük gebelik haftası ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>16-18</sup>. Bu düşüklüğün preeklampside görülen hipertansiyon, uteroplental vasküler yetmezlik ve oksidatif stres gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipertansiyonun

nedeni olarak önceki çalışmalarda nitrik oksit (NO) seviyelerindeki azalma sorumlu tutulmuştur. Çünkü NO iyi bilinen bir vazodilatördür<sup>19</sup>. Preeklampside NO'nun değişen biyoyararlanımı hipertansiyon dışında ayrıca endotel disfonksiyona ve uteroplasental perfüzyonun azalmasına yol açarak düşük doğum ağırlığına katkıda bulunur<sup>16,20</sup>. Ayrıca doku perfüzyonunun azalması sonucunda reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidan arasındaki denge ROS lehine bozulur ve preeklampsili hastalarda oksidatif stres artışına yol açar<sup>21</sup>. Doku düzeyinde oksidatif dengenin korunmasındaki önemli antioksidan mekanizmalardan biri gittikçe önemi artan dinamik tiyol-difülfite dengesidir<sup>22</sup>.

Mevcut çalışmada dinamik tiyol dengesinin komponentleri olan serum total tiyol, native tiyol ve disülfite düzeyleri çalışıldı. Preeklampsili hastalarında total ve native tiyol düzeyleri önceki çalışmaları destekler nitelikte olup sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0.000$ ) (Tablo 2). Literatürde total ve native tiyollerin preeklampside azaldığını ve hastalık patogeneze katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak hesaplanan serum disülfite düzeylerine yönelik olarak literatürde farklı sonuçlar ileri sürülmüştür<sup>14,23</sup>. Bu çalışmalardan ikisinde preeklampsili hastalarında disülfite düzeylerinin native tiyollere paralel olarak azaldığı gösterilmiştir. Hem serbest tiyollerin hem de disülfite yapıların azalmasının bir nedeninin preeklampsili gebelerdeki düşük albümin ve total protein düzeyleri ile ilişkili olabileceğini, diğer olası nedenin ise tiyol grupların sülfonik asit (CysSOH), sülfonik asit (Cys-SO<sub>2</sub>H) ve sülfenik asit (CysSO<sub>3</sub>-H) gibi ileri oksidasyon ürünlerine dönüşmesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Başka iki çalışmada ise araştırmacılar serum disülfite düzeylerinin hasta grupta nativelylerdeki düşüşün aksine arttığını göstermişler ve tiyol-difülfite hemostazisindeki bozulmanın hastalık patogeneze katkıda

bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>24,25</sup>. Mevcut çalışmada ise hesaplanan disülfite düzeyleri son anılan 2 çalışma ile uyumlu olup hasta grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.003$ ) (Tablo 2). Merkaptan olarak da bilinen tiyoller, sülfhidril grupları içeren organik bir bileşiktir. ROS varlığında serbest tiyol grupları (-SH) okside olabilmekte ve geri dönüşümlü olarak indirgenmiş disülfite yapılarına (-S-S-) dönüşebilmektedir. Diğer bir deyişle serumda -SH ile -S-S- grupları arasında reversible bir denge söz konusudur<sup>6</sup>. Bu nedenle çalışmamızda preeklampsili grupta saptanan disülfite miktarındaki artış, -SH gruplarının artan oksidatif strese bağlı olarak indirgenerek disülfite yapıya dönüşmesinden kaynaklanıyor olabilir. Diğer bir deyişle artan disülfite miktarı preeklampside artmış oksidatif stresin indirek bir göstergesi olabilir. Mevcut çalışmada ayrıca serum disülfite miktarları ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlıkları ile serum BUN, kreatinin, ALT ve AST düzeyleri gibi diğer laboratuvar parametreleri arasında zayıf ama anlamlı bir korelasyon olması bu fikri destekler niteliktedir (Tablo 4,5).

**Tablo V:** Dinamik tiyol parametreleri ile gebelik haftası, doğum ağırlığı ve tansiyon değerleri arasındaki korelasyonlar

Parametreler	Gestasyonel yaş	Doğum ağırlığı	Sistolik TA	Diyastolik TA	
Native tiyol	<i>r</i>	0,536	0,497	-0,612	-0,577
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,000	0,000
Total tiyol	<i>r</i>	0,445	0,419	-0,567	-0,563
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,000	0,000
Disülfite	<i>r</i>	-0,350	-0,272	0,219	0,176
	<i>p</i>	0,006	0,035	0,093	0,179

Bu çalışmada ayrıca serum TNF- $\alpha$  düzeyleri de ölçülmüş ve preeklampsili hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0.000$ ) (Şekil 1). TNF- $\alpha$  inflamatuvar bir sitokin olup daha önce preeklampsili hastalarda serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin arttığı gösterilmiştir<sup>26,27</sup>. Ancak preeklampsili hastalarda dinamik tiyol-difülfite dengesini ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada ayrıca TNF- $\alpha$  düzeyleri ile serum disülfite düzeyleri arasında

korelasyon incelenmiş ve preeklamsili hastalarda iki parametre arasında orta derece anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0.575$ ,  $p=0.000$ ) (Tablo 4). Preeklampsi patogenezi tam aydınlatılmamış olmasına rağmen patogeneizde hem inflamasyon hem de oksidatif stresin birbirini tetikleyen etkileşimi iyi bilinmektedir. Plasenta dokusu preeklampsi esnasında yüksek oranda oksidatif strese maruz kaldığından dolayı proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış görülür<sup>28</sup>. Artmış oksidatif ve endotelial disfonksiyonu nötrofil aktivitesinde değişiklikler yaparak preeklamsili hastalarda inflamatuvar cevapta artışa yol açar<sup>29</sup>. Ayrıca T helper sitokinlerinden sekrete edilen başta TNF- $\alpha$  olmak üzere interlökin-8 (IL-8) ve interferon-gama (IFN- $\gamma$ )'nın preeklampsi hastalarının serumlarında yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>30,31</sup>. Mevcut çalışmada serum disülfit artışı ile TNF- $\alpha$  arasında saptanan pozitif korelasyon, tiyol-disülfit dengesinin preeklampside patogenezinde suçlanan oksidatif stres ile inflamasyon arasındaki karşılıklı ilişkide önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. TNF- $\alpha$  ile native tiyoller arasında saptanan negatif korelasyon da bu görüşü destekler niteliktedir.

Sonuç olarak sistemik dolaşımda hem total hem de native tiyollerin azalması ve hesaplanan disülfit miktarının artması tiyol-disülfit dengesinin preeklampsi patogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca disülfit seviyesi ile inflamasyon belirteci olan TNF- $\alpha$  arasındaki pozitif korelasyon disülfit seviyelerinin hastalık prognozu ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir ancak bu konuda uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 18YL022 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş

olup çalışma protokolü için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır (Karar no:13 14/02/2017). Çalışmaya dahil olan bireylerden yazılı olarak aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

### KAYNAKLAR

1. Winkler K, Contini C, König B, et al. Treatment of very preterm preeclampsia via heparin-mediated extracorporeal LDL-precipitation (HELP) apheresis: the Freiburg preeclampsia HELP-Apheresis study. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 12: 136-143.
2. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 1200-4.
3. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999; 222: 222-35.
4. Freire VAF, de Melo AD, de Lima Santos H, de Barros Pinheiro M. Evaluation of oxidative stress markers in subtypes of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Placenta.* 2023; 132: 55-67
5. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2010; 48: 749-62.
6. Głowacki R, Bald E. Fully automated method for simultaneous determination of total cysteine, cysteinylglycine, glutathione and homocysteine in plasma by HPLC with UV absorbance detection. *J Chromatogr. B.* 2009; 877: 3400-404.
7. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem.* 2013; 288: 26489-96.
8. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014; 47: 326-32.

9. Demirseren DD, Cicek C, Alisik M, Demirseren ME, Aktaş A, Erel O. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with basal cell carcinoma. *Cutan ocul toxicol.* 2017; 36: 278-282.
10. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med.* 2015;33:1567-71.
11. Otal Y, Demircan S, Sener A, et al. Acute renal failure and thiol-disulfide homeostasis. *J Nephrol Ther.* 2018; 8: 2161-0959.
12. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol.* 2006; 71: 551-64.
13. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules.* 2010;15(12):8890-903.
14. Korkmaz V, Kurdoglu Z, Alisik M, et al. Impairment of thiol-disulfide homeostasis in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29: 3848-53.
15. Kaya B, Turhan U, Sezer S, et al. Maternal serum TXNDC5 levels and thiol/disulfide homeostasis in preeclamptic pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33: 671-76.
16. Liu Y, Li N, An H, et al. Impact of gestational hypertension and preeclampsia on low birthweight and small-for-gestational-age infants in China: A large prospective cohort study. *J Clin Hypertens.* 2021; 23: 835-42.
17. Lim WY, Lee YS, Tan CS, et al. The association between maternal blood pressures and offspring size at birth in Southeast Asian women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14: 403.
18. Yadav H, Lee N. Maternal factors in predicting low birth weight babies. *Med J Malaysia.* 2013; 68: 44-7.
19. Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 1997; 272: R441-63.
20. Everett TR, Lees CC. Beyond the placental bed: placental and systemic determinants of the uterine artery Doppler waveform. *Placenta.* 2012; 33: 893-901.
21. Bazavilvaso-Rodríguez MA, Hernández-Valencia M, Santillan-Morelos JG, et al. Oxidative stress changes in pregnant patients with and without severe preeclampsia. *Arch Med Res.* 2011; 42: 195-8.
22. Temiz H. Kronik Otitis Media'da Tiyol-Disülfid Homeostazının Değişikliği. *Dicle Med J.* 2021; 48: 197-204.
23. Yuvaci HU, Akdemir N, Bostanci MS, et al. Evaluation of the level of thiol-disulphide homeostasis in patients with mild and severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016; 6:3 94-99.
24. Ozler S, Erel O, Oztas E, et al. Serum thiol/disulphide homeostasis in preeclampsia. *Hypertens pregnancy.* 2015; 34: 474-85.
25. Onat T, Kırmızı DA, Başer E, et al. The relationship between oxidative stress and preeclampsia. The serum ischemia-modified albumin levels and thiol/disulfide homeostasis. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020; 17: 102-7
26. Trisnawati E, Nontji W. Tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) serum levels in preeclampsia pregnant women and pregnant women at risk with preeclampsia. *Enferm Clín.* 2020; 30: 27-30.
27. Zhou Y, Gan G. The levels of peripheral blood TNF- $\alpha$ , Decorin and neutrophils MAPK1 mRNA levels of patients with preeclampsia and their clinical significance. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023; 36: 2183745.
28. Sharma A, Satyam A, Sharma JB. Leptin, IL-10, and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in preeclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol.* 2007; 58:21-30.
29. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 102-11.
30. Sapmaz E, Çelik A, Bulut V, İlhan F, Hanay F. Preeklampsi Olgularında İnterlökin-6, CRP, Nötrofil ve Platelet Düzeylerinin İncelenmesi. *J Clin Obstet Gynecol.* 2006; 16: 218-23.
31. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 978-82.